

老化関連疾患の病態形成には不良ミトコンドリア由来の酸化ストレスが関与する。本研究では、オートファジーによるミトコンドリア分解機構を行うマイトファジーの可視化を試みた。酸性で蛍光強度の増加する蛍光プローブ AcidiFluorORANGE に、ミトコンドリアマトリックスに局在を示すトリフェニルホスホニウムカチオン (TPP) 化合物を融合させた AcidiFluorORANGE-TPP は、プローブのミトコンドリアへの局在に依存して、蛍光強度が増加した。しかし、オートファジー経路には依存しておらず直接マイトファジーをモニターする系ではなかった。そこで既に報告されているミトコンドリア外膜に二種類の蛍光タンパク質 mCherry および GFP を発現するマイトファジー検出系を用いることとし、同プローブを安定的に発現する HeLa 細胞を樹立した。この解析系を用いて、26 種類の化合物の添加もしくはアミノ酸飢餓培地での培養を行い、マイトファジー誘導刺激の探索を試みたところ、既に知られている鉄キレート剤の他にプロリン水酸化酵素 (PHD) 阻害剤である Dimethyloxaloylglycine (DMOG) がマイトファジーを誘導することを見出した。今後、同解析系を用いて大規模にスクリーニングを行うことにより、新しいマイトファジー誘導剤が見つかることが期待される。

Dimethyloxaloylglycine (DMOG) はマイトファジーを誘導する

mCherry-GFP-FIS1を発現するHeLa 細胞

